FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

N° 597

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

COMBOURIEU Pierre, Aimé, Lucien,

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 9 Janvier 1934, à Montsalvy (Cantal)

Présentée et soutenue publiquement le

PASSAGE TRANSPLACENTAIRE D'HÉMATIES FŒTALES CHEZ LES PRIMIPARES RH -

Président : Mr. F. LEPAGE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1966

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

COMBOURIEU Pierre, Aimé, Lucien,

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 9 Janvier 1934, à Montsalvy (Cantal)

Présentée et soutenue publiquement le

PASSAGE TRANSPLACENTAIRE D'HÉMATIES FŒTALES CHEZ LES PRIMIPARES RH -

Président : Mr. F. LEPAGE, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546003_0056

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR : ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR : ..... Jean GOSSET

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)

MM.

Biophysique médicale	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
-	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)

MM.

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
- - (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(-	N...
(Cochin	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
- - - (Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)

MM.

Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales
(Bicêtre ..... DEPARIS (M.)
(Broussais ..... MILLIEZ (P.)
(Cochin ..... BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
(Laribosière ..... SEZE (S. de)
(Pitié ..... DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine ..... BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales
(Baudelocque ..... LACOMME (M.)
(Saint-Antoine ..... MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... OFFRET (G.)
- - (Cochin) ..... BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribosière) ..... AUBRY (M.)

MM.

Clinique de pédiatrie ..... MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique ..... GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) ..... JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... DOMART (A.)
- - (Lariboisière) ..... BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) ..... RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) ..... WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) ..... POILLEUX (F.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Hématologie ..... (ANDRÉ (R.)
(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie ..... GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..... BASTIN (R.)
Médecine ..... (AZERAD (E.)
(BOUR (H.)
(GROSSIORD (A.)
(LAMBLING (A.)
(LAUNAY (C.)
(PAYET (M.)
(PERRAULT (M.)
(SIGUIER (F.)
(WORMS (R.

MM.

Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III.- PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.Ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. Ch.

IV.- PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

MM

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (C.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr. SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

dont l'exemple a fait naître
ma vocation,

avec toute mon affection et
ma peine de ne plus pouvoir
lui donner ce travail.

A MA FEMME

A MES FILLES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FRANÇOIS L E P A G E

Qui m'a donné le sujet de ce travail,

En témoignage de respect et de reconnaissance pour l'enseignement et l'accueil que j'ai toujours reçus dans son Service.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Externat :

Monsieur le Professeur LAURENCE
Monsieur le Professeur MERKLEN
Monsieur le Professeur CONTE
Monsieur le Professeur ALAJOUANINE
Monsieur le Professeur LAPLANE
Monsieur le Professeur RAMBERT

Externat en Premier :

Monsieur le Docteur BLANCHON

Internat :

Monsieur le Docteur JAMAIN
Monsieur le Professeur LEPAGE
Monsieur le Professeur Agrégé SUREAU
Monsieur le Professeur Agrégé HERVET
Monsieur le Professeur Agrégé LOYGUE
Monsieur le Professeur KUSS
Monsieur le Professeur GOSSET
Monsieur le Professeur Agrégé THOYER-ROZAT

Je les remercie pour tout ce qu'ils m'ont appris.

A Monsieur le Docteur J.H. RAVINA

Qui m'a aidé dans ce travail,

En témoignage d'amicale
reconnaissance.

PASSAGE TRANSPLACENTAIRE D'HÉMATIES FOETALES

CHEZ LES PRIMIPARES Rh -

***

INTRODUCTION

Depuis que CHOWN, en 1954, a prouvé, par la méthode d'agglutination différentielle des hématies que le sang foetal pouvait pénétrer dans la circulation maternelle, de nombreux travaux ont eu pour but de préciser la fréquence de ces hémorragies foeto-maternelles, leurs causes éventuelles et leurs conséquences immédiates ou retardées.

Les pédiatres ont insisté sur l'anémie néonatale "isolée", conséquence d'hémorragies foeto-maternelles abondantes ou répétées, - anémie de traitement facile et définitif par transfusion.

Les biologistes ont recherché des méthodes susceptibles de déceler la présence des hématies foetales dans la circulation maternelle.

Ceci pour prouver l'origine d'une anémie néonatale, mais aussi pour déceler des passages transplacentaires infra-cliniques d'hématies. DAVID a proposé d'appeler transfusions foeto-maternelles ces hémorragies infra-cliniques de sang foetal dans la circulation maternelle. Le rôle des transfusions foeto-maternelles est encore imparfaitement connu, en particulier sont-elles responsables des phénomènes d'iso-immunisations lorsqu'il y a incompatibilité foeto-maternelle dans le système Rh ?

Quelle est la fréquence de ces transfusions ?

Quelle est l'influence du caractère normal ou pathologique de la grossesse et de l'accouchement

sur cette fréquence ?

Quel est le rôle de la compatibilité dans le système ABO, entre le groupe de la mère et celui de l'enfant, sur le développement des iso-anticorps après transfusion foeto-maternelle ?

C'est dans le but de répondre à certaines de ces questions que nous avons étudié une série de femmes Rh - au cours de leur grossesse, de leur accouchement et dans les suites de couches.

Ces femmes, primipares pour la plupart, ont été choisies non immunisées dans le système Rh, mais susceptibles de développer des anticorps anti-D, du fait du caractère Rh + des procréateurs. Ce qui explique le nombre encore limité de cas que nous avons observés.

La recherche des hématies foetales dans le sang maternel a été faite par une technique dérivée de celle de KLEIHAUER (élution de l'hémoglobine par un tampon acide) ; les recherches d'anticorps ont été pratiquées à la fin de la grossesse et après l'accouchement (2 à 4 mois après).

HISTORIQUE

En 1941, LEVINE suppose l'existence de passage d'hématies foetales dans la circulation de la mère, pour expliquer l'immunisation maternelle dans les incompatibilités Rh.

En 1948, WIENER, sans preuves biologiques, attribue à des hémorragies dans la circulation maternelle 3 cas d'anémie intense du nouveau-né.

En 1952, WICKSTER attribue à un saignement du foetus vers la mère, l'origine d'une anémie aiguë du nouveau-né.

En 1953, DUNSFORD, chez une mère du groupe O ayant un enfant A, essaie d'expliquer par une hémorragie foeto-maternelle une disparition transitoire des agglutinines anti-A après un accouchement.

En 1954, CHOWN prouve, par la méthode de l'agglutination différentielle des hématies, le passage des hématies foetales dans la circulation maternelle. C'est la première fois qu'une telle hémorragie foeto-maternelle est prouvée de façon formelle. C'est le départ d'une série de travaux qui s'orientent dans plusieurs directions.

P L A N

I/- Description des symptômes présentés par les enfants et les mères victimes de ces hémorragies.

II/- Perfectionnement des techniques biologiques ou chimiques visant à dépister la présence du sang foetal dans la circulation maternelle et à en évaluer la quantité.

III/- Recherche des lésions placentaires pouvant expliquer le passage des hématies du foetus vers la mère (ou l'inverse).

IV/- Recherche systématique de microhémorragies et de leurs conséquences ; essentiellement, immunisation maternelle.

V/- Tentative de prévention de cette immunisation.

I/- DESCRIPTION DES SYMPTÔMES PRÉSENTÉS PAR LES ENFANTS ET LES MÈRES VICTIMES DE CES HEMORRAGIES

En 1964, Nicole BASQUIN, dans sa thèse, avait déjà dénombré 64 observations publiées d'hémorragies foeto-maternelles, cause d'anémie du nouveau-né ; c'est dire qu'alors le tableau clinique et biologique était déjà bien précisé.

Habituellement, chez l'enfant, c'est une anémie dont on peut observer tous les degrés, depuis l'anémie infra-clinique jusqu'au choc hémorragique voire la mort du foetus in utero.

Lorsque l'enfant naît vivant, cette anémie est constatée dès la naissance. Fait capital, elle est isolée ; aucune hémorragie interne ou externe, contemporaine ou postérieure à l'accouchement, n'est décelée.

"Hors l'anémie, c'est le désert clinique" (DAVID). Conséquences de cette anémie, on peut noter des signes de souffrance foetale et un certain degré d'hypotrophie du nouveau-né.

Enfin, cette anémie peut s'associer à une véritable anémie hémolytique. L'examen du sang de l'enfant découvre une anémie hypochrome, microcytaire avec érythroblastose, s'il s'est agi d'hémorragies répétées en cours de grossesse ; une anémie normochrome, normocytaire sans érythroblastose, lorsque l'hémorragie est contemporaine de l'accouchement.

Test de Coombs, taux de bilirubine sont utiles lorsque l'hypothèse d'une anémie par hémolyse est soulevée.

Notre propos n'étant pas l'étude de l'anémie néo-natale par hémorragie foeto-maternelle, nous ne ferons que citer, dans notre bibliographie, les principaux rapporteurs de ces observations.

Chez la mère, il est exceptionnel que des signes cliniques signalent le passage de globules incompatibles. Cependant, Nicole BASQUIN rapporte l'observation d'une femme mère d'un enfant anémique par hémorragie foeto-maternelle qui, au 6me mois de sa grossesse, avait présenté : fièvre à 39°, tachycardie à 140 avec tension artérielle à 11/8, tremblement, sueurs profuses, pollakiurie sans pyurie, mais bacilles Gram - dans les urines. Cet épisode a été traité, avec juste raison, comme une infection urinaire ; mais l'auteur se demande s'il n'a pas été causé par l'hémorragie foeto-maternelle.

D'autres phénomènes rappelant des accidents transfusionnels ont été signalés :

- CHOWN, en 1955 : frissons, nausées, fièvre en début de travail.
- GOODALL et coll., en 1958 : frissons après la délivrance.
- SAMET et BOWMAN, en 1961 : choc au moment de l'accouchement.
- BLAIR, en 1961 : oligurie chez la mère.

C'est l'anémie du nouveau-né qui a fait rattacher ces accidents à une hémorragie foeto-maternelle, sans véritable preuve.

Il est, par contre, certain que nombre d'hémorragies foeto-maternelles n'ont aucune traduction clinique. Ces saignements occultes sont bien connus depuis l'amélioration des techniques de recherches d'hématies foetales dans le sang maternel.

II/- PERFECTIONNEMENT DES TECHNIQUES BIOLOGIQUES OU CLINIQUES VISANT A DEPISTER LA PRESENCE DE SANG FOETAL DANS LA CIRCULATION MATERNELLE ET A EN EVALUER LA QUANTITE.

A- TECHNIQUES SEROLOGIQUES.

Elles dérivent de la méthode d'agglutination différentielle d'ASHBY.

Elles utilisent une différence antigénique entre les hématies maternelles et foetales. L'antigène utilisé peut figurer, soit sur les hématies maternelles, soit sur les hématies foetales.

1/- Lorsque l'antigène utilisé est porté uniquement par les hématies de l'enfant, on agglutine électivement les globules rouges foetaux par un sérum approprié. La présence de petits agglutinats est alors caractéristique de l'hémorragie foeto-maternelle.

La technique de SALMON permet, avec une appréciation de 5 %, l'évaluation quantitative du saignement.

2/- Lorsque l'antigène utilisé est porté uniquement par les hématies maternelles, on agglutine électivement les globules rouges maternels par un sérum approprié, puis on dénombre les hématies non agglutinées, en tenant compte du fait que normalement un certain nombre d'hématies maternelles ne sont pas agglutinables.

On a amélioré cette technique par dilution du sang utilisé.

Ces techniques ont des limites :

- Il faut une différence antigénique utilisable.
- On ne peut détecter une hémorragie inférieure à 25 cm3 (MOLLISON).

Certains ont essayé de sensibiliser ces méthodes :

- HELDERWEIRT et SOKAL, en introduisant des globules détecteurs traités par des ferments protéolytiques, trouvent une hématie pour 1.000.

- HOSOI, par centrifugation, agglutinations différentielles répétées, lyse des globules foetaux et action d'un sérum anti-hémoglobine foetale, détecte une hématie pour 10.000.

- JONES et SILVER, par la "mixed agglutination" à l'antiglobuline, une hématie pour 100.000.

De ces techniques, on rapproche :

- La disparition temporaire des agglutinines maternelles anti-A ou anti-B, si le foetus est A ou B et si la mère possède l'agglutinine correspondante (DUNSFORD, SAMET, BOWMAN).

- L'apparition ou augmentation importante des anticorps immuns chez la femme après l'accouchement, signant l'iso-immunisation.

B- TECHNIQUES BIOCHIMIQUES.

C'est essentiellement le dosage de l'hémoglobine foetale dans le sang maternel.

L'hémoglobine foetale résiste à la dénaturation alcaline.

On calcule le pourcentage d'hémoglobine résistant à la dénaturation alcaline, donc celui de l'hémoglobine foetale.

Un taux supérieur à 2 % chez l'adulte (technique de SINGER) a une valeur diagnostique lorsque ce taux, élevé après l'accouchement, baisse ensuite.

Citons les observations de BORUM et coll.(1957); dans deux cas d'anémie foetale, l'hémoglobine résistant à la dénaturation alcaline a été trouvée à 6,6% et 10 % dans le post-partum chez les mères. Ce taux s'est abaissé jusqu'à la normale, en 6 semaines pour le premier cas, 3 mois pour le deuxième. Les auteurs ont pensé qu'il s'était agi d'hémorragies foeto-maternelles.

L'élévation passagère du taux de bilurine chez la mère est un appoint diagnostique.

C- MÉTHODES CYTOCHIMIQUES.

C'est à KLEIHAUER que l'on doit une méthode relativement simple qui permet de différencier sur un frottis les hématies contenant de l'hémoglobine foetale de celles qui contiennent de l'hémoglobine adulte.

Il a décrit sa technique en 1957, puis l'a modifiée et améliorée avec BETKE, en 1960.

Les frottis sont fixés dans l'alcool et élués à 37° par un tampon d'acide citrique et de phosphate. Les cellules contenant de l'hémoglobine adulte perdent leur coloration ; les cellules contenant de l'hémoglobine foetale restent colorées.

Nous avons employé une technique dérivée de celle-ci ; aussi la décrivons-nous, telle que KLEIHAUER et BETKE l'ont décrite en 1960.

"Il faut employer des frottis de sang en couche mince.

"Ces frottis ne doivent pas rester longtemps à la température de la pièce, car l'hémoglobine des cellules desséchées est alors plus difficile à dissoudre.

"On obtient un bon résultat quand le frottis est traité au plus tard une heure après sa préparation.

"Il est donc impossible de traiter des frottis venus de l'extérieur.

"Par contre, on peut traiter du sang citraté. Les frottis sont fixés par l'alcool éthylique à 80 % passés brièvement à l'eau, puis séchés. Après fixation, on peut conserver les frottis 48 h. au frigidaire.

"Pour l'élution, les frottis sont placés verticalement dans un bécher, qui contient le tampon phosphaté d'acide citrique et mis dans un bain marie à 37°; Le tampon doit être agité lentement par un agitateur tournant lentement dans le bécher.

"Précédemment, nous avons utilisé un tampon à pH 3,4 ; nous préférons actuellement un pH = 3,2.

"La durée de l'élution est de 5 minutes.

"Obtention du tampon :

Solution A : 35,6 g dans 1 litre d'eau de $Na_2 HPO_4 2 H_2O$ / L.

Solution B : 21,01 g dans 1 litre d'eau d'acide citrique.

"Pour obtenir un pH = 3,2 ; il faut mélanger 24,7 ml de A et 75,3 ml de B.

"On doit éviter que de fines bulles de gaz ne se forment, pendant l'élution, sur le frottis ; c'est pourquoi on doit installer le bécher contenant le tampon dans le bain marie 1/2 heure avant, pour le dégazer par un court chauffage fort.

"Pour traiter les frottis placés au frigidaire,

il faut attendre leur réchauffement à la température de la pièce.

"Après élution et court lavage à l'eau courante, on procède à la coloration. On peut employer la coloration de Giemsa, mais elle ne donne qu'un faible contraste. Nous préférons le procédé suivant : 3 minutes dans l'hématoxyline acide d'Erlich, rincer brièvement, puis 3 minutes dans une solution aqueuse d'érythrosine à 0,1 %, rincer rapidement et sécher.

Les préparations sont examinées avec un grossissement faible, puis fort. Ceci pour ne pas laisser échapper les irrégularités de coloration dues à des raisons de défauts techniques.

ZIPURSKY, en 1959, a mis au point une méthode d'évaluation de l'importance de l'hémorragie foeto-maternelle qui permettrait, théoriquement, de dépister des saignements foeto-maternels de 0,1 ml.

Il prépare in vitro un mélange de sang foetal et de sang adulte, puis des frottis par la technique de KLEIHAUER. Chaque frottis est, arbitrairement, examiné pendant 2 mn à un faible grossissement. Le nombre de cellules foetales, vues au cours de ces 2 minutes suivant la dilution, est :

Cellules foetales / Cellules adultes	Nombre de cellules foetales vues
1/25.000	2
1/10.000	7
1/ 5.000	10
1/ 1.000	21

En possession de ces résultats, il injecte, à

3 adultes, 3, 5 et 15 ml de sang placentaire compatible par voie intra-veineuse. Il constate que la quantité de cellules foetales trouvées par sa méthode correspond à la proportion injectée ; il remarque que, chez l'adulte ayant reçu 15 ml de sang de cordon, les cellules foetales sont encore trouvées 6 semaines après.

ZIPURSKY a appliqué sa technique sur un grand nombre de femmes enceintes et accouchées. C'est lui qui, à notre connaissance, a donné les statistiques les plus détaillées et les plus précises ; il nous semble, cependant, que l'on peut critiquer cette méthode.

Le nombre de cellules trouvées en 2 minutes d'examen dépend de la technique plus ou moins bonne de l'étalement et de l'élution, de l'attention et de l'habitude de l'observateur.

ZIPURSKY a d'ailleurs allongé la durée de l'examen (5 mn), puis fait la moyenne entre deux examens successifs.

Par cette technique ou des techniques dérivées, on a décrit des hémorragies de 300 ml, même 400 ml dans un cas de PAROS, c'est-à-dire supérieures à la masse sanguine normale du nouveau-né.

Deux explications à ces résultats :

- Il faut tenir compte de la masse sanguine globale foeto-placentaire, nettement supérieure à la masse sanguine du nouveau-né ;

- L'hémorragie a pu s'étaler dans le temps ; passages transplacentaires successifs avec réparation de la masse sanguine entre deux hémorragies.

On a, à l'opposé, découvert nombre d'hémorragies foeto-maternelles microscopiques sans traduction clinique, dites "transfusions foeto-maternelles" par DAVID.

III/- RECHERCHE DES LESIONS PLACENTAIRES POUVANT EXPLIQUER LE PASSAGE DES HEMATIES DU FOETUS VERS LA CIRCULATION MATERNELLE.

Cette étude peut être macroscopique. Il est de règle, après la délivrance, d'examiner systématiquement le placenta.

Certains auteurs ont signalé l'existence d'hémorragies foeto-maternelles associées à des lésions placentaires visibles à l'oeil nu.

BENSON, GOLDSMITH, RANKIN trouvent une hémorragie foetale massive, complication d'un chorio-carcinome.

ZIPURSKY, POLLOCK, CHOWN, ISRAEL, des hémorragies foeto-maternelles après blessure du placenta pendant la délivrance ou perforation amniotique.

WALTER, LEWI, LOEWE, LYON et CLARKE, une transfusion foeto-maternelle avec hypertrophie du placenta.

Plus intéressantes sont les études microscopiques systématiques de placentas examinés après la délivrance.

Madame DEVIN, dans sa thèse, a rassemblé les résultats de ces études.

Citons les travaux de DEMPSEY, de JAVERT, de KLINE, de LUST, de POTTER (10.000 placentas), de

SCHILLER, de WENTWORTH. De ces travaux, il résulte que les lésions microscopiques du placenta sont assez fréquentes.

LUST, étudiant 213 placentas, a trouvé de nombreuses brèches dans la barrière placentaire.

JAVERT a observé des hématomes intervilleux avec présence d'hématies foetales.

SCHILLER a vu des hématies foetales et maternelles mêlées dans les espaces intervilleux et même dans la lumière des vaisseaux déciduaux.

KLINE a découvert des G.R. nucléés au niveau de fissures du placenta avec décoloration hémorragique focale du tissu villeux.

WENTWORTH, étudiant 50 accouchements à terme, a mis en évidence une corrélation entre les lésions décrites par KLINE sur le placenta et la présence de cellules foetales dans le sang maternel (technique de KLEIHAUER). Il pense que ces lésions sont favorisées par les traumatismes du travail. Il invoque les versions, les injections de post-hypophyse.

Il n'est pas seul à mettre en cause les interventions obstétricales :

- 1962 : WIMHOFER, SCHNEIDER et LEIDENBERGER ont étudié, par la technique de KLEIHAUER et BETKE, 765 accouchées. Ils ont trouvé, après accouchement normal, 10,6 % de transfusions foeto-maternelles contre 39,3 % après interventions obstétricales, avec des quantités de sang foetal évaluées de 40 mm3 à 1 cm3.

- 1963 : KEENAN et PEARSE, sur l'étude de 119 femmes accouchées, notent également une influence des manoeuvres traumatisantes.

- 1963 : ZIPURSKY, étudiant 384 femmes ayant eu grossesse et accouchement normaux et 204 femmes avec

grossesse ou accouchement compliqué, ne signale pas de différence de fréquence des hémorragies, mais la présence de plus de cellules foetales sur les lames, pas d'augmentation de la fréquence des hémorragies par les traumatismes, mais augmentation de leur abondance.

Ce rôle du traumatisme ne peut pas étonner, si l'on sait que la barrière placentaire n'a, dans certaines zones, que 0,3 micron d'épaisseur (DEMPSEY).

IV/- RECHERCHE SYSTEMATIQUE DES MICROHEMORRAGIES FOETO-MATERNELLES ET DE LEURS CONSEQUENCES ESSENTIELLEMENT IMMUNISATION MATERNELLE.

A)- Nous avons, à la suite de DAVID, de Madame BASQUIN, réuni dans un tableau les statistiques des principaux auteurs.

Auteurs	Date	Nombre de femmes	HF +	%
BROWN S.E.	1963	165	83	50
FINN, CLARKE & Col.	1961	256	30	11,7
FINN, CLARKE & Col.	1963	322	20	6
FRASER & RAPER	1962	875	201	22,9
KEENAN & PEARSE	1963	194	28	14
KLEIHAUER	1960	222	118	53
LEWI	1961	650		19
NEIMANN & PIERSON	1963	144	44	30
WIMHOFER & Coll.	1962	765		24,9
ZIPURSKY	1959	42	11	21
ZIPURSKY	1963	588	145	24

Un fait est d'emblée frappant : la différence considérable des pourcentages d'une série à l'autre: 6 % pour FINN et 53 % pour KLEIHAUER d'hémorragies foeto-maternelles sont les chiffres extrêmes.

Nous pensons que ces discordances peuvent s'expliquer par des facteurs personnels qui interviennent dans la méthode de recherche des hématies foetales.

C'est KLEIHAUER qui apporte le pourcentage le plus élevé ; c'est lui qui a décrit la méthode cytochimique ; c'est peut-être lui qui l'applique le mieux ; peut-être aussi a-t-il tendance à interpréter comme hématies foetales certaines hématies difficiles à ranger dans une catégorie précise, lysées, incomplètement décolorées ...?

Il est curieux de voir que les auteurs qui ont produit plusieurs statistiques restent toujours dans des pourcentages voisins :

BROWN : 50 % pour 165 femmes
44 % pour 72 femmes.

FINN : 11,7 % pour 256 femmes
6 % pour 322 femmes.

ZIPURSKY : 21 % pour 42 femmes
24 % pour 588 femmes.

Certaines sont d'une prudence exagérée, d'autres enthousiastes.

Le facteur personnel intervient dans la lecture des lames, pas toujours facile.

Certains "pièges" ont été signalés par KLEIHAUER lui-même : zones incomplètement décolorées en bande ou en amas, décoloration trop poussée ; d'où la règle d'examiner d'abord et toujours les lames au faible grossissement, pour déceler ces anomalies : hématies lysées, éclatées.

Le facteur personnel intervient également dans

la préparation des lames. Selon les auteurs, le pH de la solution tampon varie. KLEIHAUER lui-même l'a modifié au moins une fois.

Les lames doivent être traitées immédiatement, car les hématies desséchées se décolorent mal ; autant de causes d'erreurs qui peuvent expliquer les variations statistiques.

Il semble que ce soit autour de 20 % que globalement se situent le plus souvent les résultats trouvés.

Plus troublante encore pour l'interprétation des résultats serait l'existence d'hématies de type foetal chez l'adulte, en dehors de la grossesse.

TAYLOR et KULLMAN, en 1961, par la technique de KLEIHAUER modifiée par ZIPURSKY, ont trouvé, chez 40 femmes enceintes, 7 fois des hématies foetales. Chez 58 femmes dans le post-partum, 10 fois des hématies foetales ; mais aussi, chez 100 donneurs de sang, 2 fois des hématies foetales. Il s'agissait d'un homme de 51 ans hémopathique et d'une femme de 47 ans, non enceinte, en bonne santé.

Une question cependant peut être posée : On sait (RUCKNAGEL et CHERMOFF) que l'hémoglobine foetale augmente durant la grossesse ; mais son origine est-elle foetale ou maternelle ? Les hématies découvertes portent de l'hémoglobine F, mais sont-elles toutes d'origine uniquement foetale ?

C'est dans ce doute que certains auteurs conseillent d'éliminer les cas où les H. F ne sont trouvées qu'en très petit nombre. Nous avons suivi ce conseil dans notre travail.

B)- La date du passage des hématies à travers la barrière placentaire a été recherchée ; certains ont étudié des femmes enceintes ; un plus grand nombre ont étudié des accouchées. Nous avons

réuni, dans les tableaux suivants, les principales statistiques.

STATISTIQUES portant sur DES FEMMES ENCEINTES

Auteurs	Date	Nombre de femmes	HF +	%
FRASER et RAPER	1962	240	19	8
KEENAN et PEARSE	1963	75	5	7
LEWI	1961	650		19
NEIMANN et PIERSON	1963	82	25	30
ZIPURSKY		326	90	27

STATISTIQUES portant sur DES FEMMES ACCOUCHÉES

BROWN	1963	165	83	50
FINN et Coll.	1961	256	30	12
FINN et Coll.	1963	322	20	6
FRASER et RAPER	1962	635	182	28
KEENAN et PEARSE	1963	119	23	19
NEIMANN et PIERSON	1963	62	19	30
WIMHOFER	1962	765		24,9
ZIPURSKY		160	25	15,9

Pour les auteurs qui ont comparé les deux études, il semble, sauf pour NEIMANN et PIERSON, que l'accouchement augmente notablement la fréquence des passages d'hématies foetales vers la circulation maternelle.

C)- Pour ce qui est du mode d'accouchement, les avis divergent un peu.

Certains pensent que les accouchements compliqués, difficiles, s'accompagnent de thérapeutiques médicamenteuses comme les injections de post-hypophyse, de thérapeutiques instrumentales comme les forceps ou césariennes, ou manuelles comme les versions, délivrances artificielles augmentent la fréquence des passages.

- Ce sont les travaux de WIMHOFER et coll., KEENAM et PEARSE, cités au chapitre précédent.

- Ce sont : l'observation de DONALDSON : hémorragie foeto-maternelle après tentative de version par manoeuvres externes à 36 semaines, puis version par manoeuvres externes à 37 semaines ;

les travaux de ZILLIACUS sur des accouchements pathologiques : 19 cas de décollements prématurés du placenta, avec 9 fois des hématies foetales chez la mère, et 3 cas de placenta praevia avec 3 fois des hématies foetales chez la mère.

ZIPURSKY (1963) pense, quant à lui, que la fréquence n'est pas augmentée, mais bien plutôt l'abondance de l'hémorragie. En effet, chez 384 femmes ayant eu une grossesse et un accouchement normaux, il trouve 106 fois des hématies foetales, soit 27 % ; chez 204 femmes ayant eu une grossesse ou un accouchement compliqués, il trouve 39 fois des H.F., soit 20 %. Mais dans les échantillons +, il signale une plus grande proportion d'H.F.

Enfin certains, comme BROWN, qui trouve, dans 50 % des cas, des H.F. + chez 165 femmes, concluent

que ni la durée du travail, ni l'état du placenta, ni les conditions d'expulsion n'ont d'influence sur le passage transplacentaire des hématies.

Au cours de la grossesse, la date des passages a été recherchée.

LEWI et MAYER ont signalé des passages transplacentaires au 6me mois.

TAYLOR, sur 40 femmes enceintes, dont 7 avec hématies foetales, en trouve :

3 entre 16 et 20 semaines,
1 entre 32 et 36 semaines,
2 entre 36 et 40 semaines,
1 entre 40 et 42 semaines.

ZIPURSKY en trouve à toutes les époques de la grossesse, à partir de la 4me semaine (suivant le tableau ci-dessous) (p. 24).

Quelle est la durée de vie de ces hématies dans la circulation maternelle ?

GUNSON, par la technique d'agglutination différentielle, a retrouvé des cellules foetales chez la mère, 80 jours après l'accouchement.

BORUM, par l'étude de l'hémoglobine F chez la mère, voit son taux revenir à la normale au plus tard 3 mois après l'accouchement.

BENSON donne 120 jours comme survivance aux cellules foetales passées chez la mère après un choriocarcinome.

ZIPURSKY, par sa méthode quantitative, trouve: (Tableau p. 25)

Gestation en semaines	Nombre de femmes étudiées	Pourcentage de lames contenant des cellules foetales		
		1 cellule	2 cellules	>2 cellules
4 - 8	22	9	9	---
9 - 12	78	8,5	2,8	2,8
13 - 16	69	15,6	7	3,4
17 - 20	54	13	5,5	1,8
21 - 24	63	6,3	3,4	3,0
25 - 28	70	11,5	4,2	---
29 - 32	92	12	3,3	2,2
33 - 36	176	9,3	0,6	---
37	42	19,3	---	4,2
38	24	4,1	12,5	---
39	23	17,4	---	---
40	28	7,1	---	3,5
Début du travail	56	9,5	1,5	1,5
Post-partum immédiat	121	13,3	1,6	3,2
6 semaines après	68	8,8	---	2,9
3 à 6 mois après	33	12,1	---	---

	Nombre de femmes étudiées	1 cellule par échantillon	2 cell.	2 cell. <
Post-partum immédiat	121	13,3	1,6	3,2
6 semaines	68	8,8	---	2,9
3 - 6 mois	33	12,1	---	---

SCHNEIDER donne 90 à 120 jours de vie aux hématies foetales transfusées.

D)- Quelle est l'influence de la compatibilité dans le système ABO des sangs maternel et foetal sur la survie des hématies de ce dernier.

Les tableaux suivants réunissent les principales statistiques, selon qu'il y a compatibilité ou non dans le système ABO entre la mère et l'enfant.

GROSSESSES COMPATIBLES DANS LE SYSTÈME ABO

Lames faites avant accouchement

Auteurs	Femmes	HF +	%
LEWI	650 6e - 9e mois		19
ZIPURSKY	326	90	27,5

Lames faites après accouchement ....

Lames faites après accouchement

Auteurs	Femmes	HF +	%
BROWN	132	70	53
FINN et CLARKE (1963)	266	20	7,5
FRASER et RAPER	535	166	31
ZIPURSKY	137	20	14,5

GROSSESSES INCOMPATIBLES DANS LE SYSTEME ABO

Lames faites avant accouchement
(Grossesse normale)

Auteurs	Femmes	HF +	%
ZIPURSKY	24	10	41,6

Lames faites après accouchement

Auteurs	Femmes	HF +	%
BROWN	33	13	40
FINN et CLARKE (1963)	56	0	0
FRASER et RAPER	100	16	16
ZIPURSKY	23	5	21

(Grossesses normales)

ZIPURSKY ne voit aucune différence, en cours de grossesse, entre les combinaisons compatibles et incompatibles.

BROWN, FRASER pensent qu'en cas d'incompatibilité, les hématies foetales disparaissent tôt après l'accouchement, mais cependant ils en trouvent.

FINN ne trouve pas d'hématies foetales après un accouchement, s'il y a incompatibilité.

- En 1961, sur 256 femmes étudiées post-partum, il trouvait 30 fois des hématies foetales, soit 11,7 %.

Dans 135 cas, il connaissait le groupe de l'enfant ; dans 21 cas où il y avait des hématies foetales, il y avait également compatibilité. Dans 114 cas où il n'y avait pas d'hématies foetales, il notait 26 incompatibilités ABO.

- En 1963, dans les grossesses compatibles, sur 266 femmes, 20 fois des hématies foetales.

Dans les grossesses incompatibles, sur 56 femmes, jamais d'hématies foetales.

KEENAN et PEARSE ne trouvent jamais d'hématies foetales, lorsqu'il y a incompatibilité.

- Sur 75 femmes enceintes, ils trouvent 5 fois des hématies foetales ; sur 5 cas, il y a 4 grossesses compatibles et 1 où le groupe de l'enfant est inconnu.

- Sur 119 accouchées, ils trouvent 23 fois des hématies foetales ; sur ces 23 cas, il y a 19 grossesses compatibles et 4 groupes d'enfants inconnus.

ZILLIACUS, quant à lui, voit des hématies foetales agglutinées et lysées chez la mère après hémorragie foeto-maternelle.

La destruction immédiate des hématies, lorsqu'il y a incompatibilité ABO, expliquerait la protection que l'on constate vis-à-vis de l'iso-immuni-

sation anti-D.

Que penser alors des résultats de ZIPURSKY ?

Comment expliquer l'absence d'immunisation à la première grossesse, alors que les hématies ont traversé la barrière placentaire dans les premiers mois ?

E/- Enfin, la parité joue-t-elle un rôle dans la fréquence des passages ?

Parité

= ZIPURSKY :

Nombre de cellules H.F.	0	1	2	2
120 primipares	77	29	16	7
255 multipares	201	34	11	9

= KEENAN et PEARSE :

119 femmes accouchées : 23 H.F. +, soit 19 %
dont 16 multipares,
7 primipares.

= BROWN, sur 165 femmes, pense que la parité n'a aucune influence.

= TAYLOR et KULLMAN, sur 58 femmes accouchées, trouve 10 H.F. : 4 parmi les 9 primipares et 6 parmi les 42 multipares.

Devant ces résultats contradictoires, il est difficile de conclure.

F/- Dernier problème : les transfusions foeto-maternelles provoquent-elles la formation d'iso-anticorps, s'il y a incompatibilité dans le système Rh ?

FINN et coll. (1961) pensent qu'il existe un rapport entre l'importance du saignement et le développement des anticorps. Ils étudient 85 femmes Rh- ayant des enfants Rh + et trouvent les résultats suivants (Technique de ZIPURSKY) :

Nombre de cellules foetales	Nombre de femmes	Anticorps présents
Moins de 2	75	1 anti C
2 à 19	7	0
20 et plus	3	2 anti D
	85	3

Donc plus l'hémorragie foeto-maternelle est importante, plus on a de chances de voir apparaître des anticorps.

BROWN et COWLES (1963), étudiant 72 femmes dans le 3me trimestre de la grossesse par la technique de ZIPURSKY, trouvent 32 fois des hématies foetales, soit 44 %.

Ils constatent que la plupart de ces femmes ne sont cependant pas immunisées et concluent à la nécessité d'une hémorragie assez importante pour provoquer l'iso-immunisation.

V/- TENTATIVES DE PREVENTION DE L'IMMUNISATION.

FINN et coll., en 1961, ont expérimenté avec succès, sur des volontaires de type cde/cde, l'action de sérum anti-D, lorsque ceux-ci reçoivent du sang CDe/cde.

SCHNEIDER J., en 1963, a évalué la quantité de sang foetal pénétrant dans la circulation maternelle au cours du travail.

Normalement, ces érythrocytes foetaux vivent, dit-il, 90 à 120 jours dans la circulation maternelle.

Quand le passage des hématies foetales est couplé avec l'administration d'un "antisérum", celles-ci sont détruites en deux ou au plus trois jours.

Ceci confirme l'expérience de FINN, CLARKE et coll. : on peut prévenir l'apparition de l'immunisation si, en même temps, on injecte l'antigène Rh et l'anticorps correspondant.

On voit donc ici la possibilité de détruire les hématies foetales dans la circulation maternelle par un sérum approprié, avant qu'elles aient pu provoquer la formation d'anticorps.

Tout récemment, FREDA, GORMAN et POLLACK ont réussi à prévenir l'apparition de l'iso-immunisation Rh par l'injection de gammaglobulines riches en anticorps anti-Rh. Ils ont expérimenté cette méthode, d'une part sur des hommes Rh - volontaires, transfu-

sés en sang Rh +, d'autre part sur une série de 107 femmes Rh - ayant accouché d'enfants Rh +.

Parmi ces 107 femmes, 48 ont reçu 5 ml de gamma-globulines anti-Rh et 59 n'ont pas été traitées. Aucune des 48 femmes traitées n'a développé d'immunisation active anti-Rh ; 7 des 59 autres se sont immunisées. Il s'agit donc d'une méthode de prévention pleine de promesses.

TECHNIQUE

Notre technique est dérivée de celle de KLEIHAUER. Nous l'avons modifiée plusieurs fois ; d'abord, nous avons employé la méthode préconisée par S. LEWI et coll., puis celle de HARTEMAN, PETERS, DELLESTABLE et DUPREZ.

Dernièrement, nous appliquions la technique suivante :

1°- Etalement mince et le plus régulier possible du sang maternel récemment prélevé. (Il est parfois utile de laver les hématies).

2°- Fixation des lames à l'alcool à 83°, pendant 5 minutes.

3°- Lavage à l'eau distillée à 37°, puis séchage à l'air.

4°- Passage pendant 10 minutes dans la solution tampon composée de :

(- Acide citrique : .... 19,21 g p. litre
(- Phosphate disodique : 71,70 g p. litre

Cette composition permet d'obtenir un pH = 3,1, mesuré au pHmètre (plus acide que le pH conseillé par les techniques précédemment citées pH = 3,4).

La solution tampon est placée dans un bain marie à 37° et doit être constamment agitée.

5°- Lavage par 2 bains dans l'eau distillée.

6°- Coloration par l'éosine jaunâtre à 0,5 %

pendant 5 minutes.

7°- Lavage et séchage à l'air.

8°- Examen des lames au faible grossissement, puis au plus fort sur les hématies d'aspect foetal.

Nous préparons, par cette technique :

1°- des lames de mélange témoin, faites extemporanément avec 1/4 de sang foetal pour 3/4 de sang maternel.

2°- Quand la technique est bonne pour le témoin, nous traitons les lames à étudier. Ceci pour avoir toujours une vérification de la qualité de la méthode et surtout de la valeur du mélange tampon.

Plusieurs remarques importantes :

- L'étalement doit être très bien fait pour être utilisable.

- Les lames traitées sans retard aucun ; l'idéal est un délai de une heure maximum.
Le sang conservé au réfrigérateur ne donne que rarement des lames interprétables.

- Bien agiter le mélange. Il peut être utile de le dégazer par un chauffage plus vif, au préalable, pour éviter les irrégularités de décoloration.

- L'examen au faible grossissement décèle les irrégularités de décoloration en bande, en amas, source de pièges, - découvre plus facilement les hématies foetales colorées dont la nature exacte est affirmée par le fort grossissement.

Dans certains cas, des hématies plus ou moins lysées, incomplètement décolorées, peuvent prêter à confusion.

Nous avons éliminé toutes ces images de nos résultats.

Enfin, la coloration par l'éosine des petits lymphocytes peut également tromper.

Toutes les lames ont été vues séparément par deux observateurs et les résultats confrontés et vérifiés.

NOS RESULTATS

Nous les divisons en quatre grands chapitres :

I/- ÉTUDE DE LA FRÉQUENCE DES HÉMORRAGIES OU "TRANSFUSIONS FOETO-MATERNELLES" AU COURS DE LA GROSSESSE.

Cette étude porte sur 107 prélèvements sanguins, faits chez des femmes enceintes au cours de leur grossesse. Nous avons essayé de faire régulièrement une prise de sang au cours du premier trimestre (en général entre 2 et 3 mois), au cours du deuxième et du troisième trimestre, chez des femmes enceintes primipares, Rh -. Malheureusement, il est difficile d'astreindre les femmes enceintes à ces prélèvements répétés à intervalles réguliers, si bien que nous avons eu souvent un "trou" d'un trimestre dans notre surveillance.

De plus, des défauts techniques et le souci d'éliminer toutes les lames sujettes à discussion nous ont fait rejeter de cette étude 5 lames du troisième trimestre, 9 du deuxième et 13 du premier ; il nous reste donc 80 prélèvements interprétables sans discussion.

Ils se répartissent de la manière suivante :

18 lames au cours du 1er trimestre,
34 lames au cours du 2me trimestre,
28 lames au cours du 3me trimestre.

Le tableau suivant fait état de nos résultats :

	Nombre de lames contenant des hématies foet.	Nombre de lames ne contenant que hématies maternelles	Total
1er trimestre	4	14	18
2me trimestre	11	23	34
3me trimestre	10	18	28

Ce qui nous donne, en pourcentages :

22 % dans le 1er trimestre,
32 % dans le 2me trimestre,
35 % dans le 3me trimestre,

et un pourcentage global de 31 %.

C'est un pourcentage assez élevé, si on le compare à ceux des autres auteurs. Il est cependant très proche de ceux de ZIPURSKY (27 %) et NEIMANN et PIERSON (30 %).

Il n'a évidemment qu'une valeur relative, car il porte sur une série réduite de 80 prélèvements.

Cette série de femmes est homogène ; il s'agit de primipares Rh -.

Rappelons que ZIPURSKY, sur 120 primipares, a trouvé 43 fois des hématies foetales dans des lames de sang maternel.

Il semble donc bien établi qu'environ dans un tiers des cas, les primipares sont susceptibles d'être sollicitées par des antigènes portés par des hématies foetales, et cela au cours même de leur grossesse.

Ce passage transplacentaire peut avoir lieu très

tôt au cours de la grossesse, puisque, 4 fois sur 18, nous avons trouvé des hématies foetales sur nos lames dans le premier trimestre.

Il semble que la présence d'hématies foetales chez la mère soit de plus en plus fréquente au fur et à mesure que la grossesse avance en âge (22 % dans le premier trimestre ; 32 % dans le deuxième trimestre ; 35 % dans le troisième trimestre). On peut expliquer ceci, à notre avis, par deux mécanismes :

1°/- Etant donné la durée de vie des hématies foetales dans la circulation maternelle (entre 80 et 120 jours en moyenne), il est bien évident que des hématies passées à travers le placenta, au cours du premier trimestre, peuvent être retrouvées dans le sang maternel, au cours du second et même du troisième trimestre. Plus on avance dans la grossesse, plus on a de chances de trouver des hématies foetales chez la mère, hématies étant passées à travers la barrière placentaire jusqu'à 120 jours avant.

2°/- Il est également possible, mais ce n'est qu'une hypothèse, que la sénescence du placenta facilite les passages transplacentaires d'hématies. Personne, à notre connaissance, n'a recherché, sur des placentas d'âges différents (avortements spontanés, accouchements prématurés, etc...), s'il existait plus ou moins souvent des lésions du type de celles décrites par KLIME. Cette étude nous paraît d'ailleurs bien délicate à mener ; aussi devons-nous nous contenter, pour l'instant, de constatations statistiques : 22 % de lames contenant des hématies foetales dans le premier trimestre, 35 % dans le dernier, en faisant toutes réserves étant donné le nombre réduit de cas que nous avons étudiés.

II/- ÉTUDE DE L'INFLUENCE RELATIVE DE LA GROSSESSE ET DE L'ACCOUCHEMENT SUR LA FREQUENCE DES TRANSFUSIONS FOETO-MATERNELLES.

Nous avons pu étudier 25 femmes au cours de leur grossesse et de leur accouchement ("Kleihauer" faits assez régulièrement pendant la grossesse, lors de l'accouchement ou dans les suites de couches).

1/- Une d'entre elles, Madame DEL... Maryvonne, a présenté au 7me mois une lame de sang contenant des hématies foetales ; ni sur le prélèvement fait à 4 mois ½, ni sur ceux faits à 8 mois 1 semaine, au cours de l'accouchement et à la délivrance, nous n'avons trouvé d'hématies foetales. Dans ce cas, la mère est O Rh -, le père A Rh +, et l'enfant A Rh+- Peut-être peut-on expliquer la disparition rapide des hématies foetales de la circulation maternelle, dans ce cas, par l'incompatibilité entre le sang A du foetus et le sang O de la mère ?

2/- Quatre femmes ont eu des hématies foetales retrouvées sur leurs lames de sang, au cours de la grossesse et à l'accouchement.

= Madame HER... Suzanne O Rh -, mari O Rh +, qui a eu un enfant O Rh +, a présenté un Kleihauer négatif à 4 mois ½, positif à 6 mois ½, positif à 8 mois ½, positif avant l'accouchement, positif après l'accouchement. Notons que, sur la lame faite après l'accouchement, les hématies foetales nous ont paru plus abondantes qu'avant.

L'accouchement a été fait par forceps, suivi de révision utérine.

= Madame PEN... Danielle, A Rh -, mari A Rh +, enfant ? Kleihauer à 3 mois 20 jours positif, toujours positif à 5 mois, négatif à 7 mois, positif à 8 mois, positif dans les suites de couches.

L'accouchement a été normal à terme.

= Madame POC..., ORh - , mari (?) Rh + , enfant ORh +. Kleihauer à 5 mois ½ positif, très positif juste avant l'accouchement et dans les suites de couches. L'accouchement a été normal à terme.

= Madame ROU..., ORh - , mari A Rh + , enfant A Rh +. Kleihauer à 3 mois positif, puis négatif à 6 mois ½ et de nouveau positif juste avant l'accouchement et après.

Interprétation :

= Dans la première observation, une hémorragie foeto-maternelle s'est produite entre 4 mois ½ et 6 mois ½. Des hématies provenant de cette hémorragie qui a pu être unique ont été retrouvées à 8 mois ½ et avant l'accouchement. Ces hématies n'avaient, en effet, pas de raison d'être rapidement détruites par la mère, étant donné qu'elle et l'enfant étaient tous deux de groupe O.

Par contre, après l'accouchement qui semble avoir été difficile, forceps, révision utérine, l'abondance des hématies foetales a augmenté sur les lames.

On peut donc supposer, avec quelques raisons, qu'une nouvelle hémorragie s'est produite lors de l'accouchement.

= Dans la deuxième observation, la mère et le père étant de groupe A, il est vraisemblable que le groupe de l'enfant, que nous ne connaissons pas, est aussi A, donc compatible avec celui de sa mère. Des hématies foetales ont été retrouvées sur les lames à 3 mois 20 jours et 5 mois ; puis, elles ont disparu à 7 mois et réapparu à 8 mois et dans les suites de couches.

On peut penser qu'une hémorragie foeto-maternelle s'est produite très tôt dans cette grossesse et qu'une seconde s'est produite entre 7 et 8 mois, sans

que l'accouchement normal ait ajouté une nouvelle hémorragie.

= Dans la troisième observation, la mère et l'enfant sont tous deux O. Une hémorragie foeto-maternelle a été décelée à 5 mois ½. Nous manquons de prélèvement dans les derniers mois ; mais juste avant l'accouchement et après celui-ci, les hématies foetales sont très abondantes. Il nous semble qu'un grand nombre d'hématies trouvées à 5 mois ½ auraient dû avoir disparu, donc qu'une nouvelle hémorragie en fin de grossesse ou lors des premières contractions s'est produite.

= Dans la quatrième observation, le groupe de l'enfant A est incompatible avec celui O de la mère. Cette incompatibilité peut expliquer la disparition à 6 mois ½ des hématies foetales trouvées à 3 mois ; une nouvelle hémorragie foeto-maternelle est survenue au début de l'accouchement ou à la fin de la grossesse.

3/- Huit femmes ont toujours eu des Kleihauer négatifs durant leur grossesse, mais positifs au moment de l'accouchement ou dans les suites de couches. Sur ces 8 femmes, nous notons 4 femmes ayant accouché normalement et 4 ayant eu des césariennes.

Parmi les femmes ayant eu des Kleihauer négatifs après l'accouchement, nous notons :

9 accouchements normaux,
2 césariennes,
1 révision utérine,
1 mort-né.

Il nous semble donc que les auteurs, comme WENTWORTH, WINHOFER, SCHNEIDER et LEIDENBERGER, KEEMAN et PEARSE, qui pensent qu'un accouchement traumatisant augmente la fréquence des passages transplacentaires d'hématies, ou comme ZIPURSKY qui signale une augmentation d'abondance de ces hémorragies, ont raison.

La césarienne semble être particulièrement génératrice d'hémorragie foeto-maternelle.

On peut expliquer cela par deux ordres de facteurs. Tout d'abord, il semble que la césarienne pratiquée chez la primipare, comme c'est le cas pour les nôtres, est une intervention indiquée pour une anomalie de l'accouchement.

Cette anomalie peut avoir été elle-même traumatisante pour le placenta et avoir causé l'hémorragie. C'est cet accouchement difficile, conduisant à la césarienne, qui peut être le premier facteur de brèche dans la barrière placentaire.

Le deuxième facteur nous paraît être l'opération elle-même qui, quelles que soient la douceur de l'opérateur et son habileté technique, reste plus traumatisante pour la délivrance que le mécanisme physiologique.

Quoi qu'il en soit, on ne peut que conseiller, lorsqu'on conduit l'accouchement de femmes susceptibles de s'immuniser contre leurs enfants, d'être aussi atraumatique que possible.

Il est bien entendu que la césarienne, faite chez la multipare déjà immunisée, pour sauver un enfant en danger de mort, n'est pas en cause.

III/- SUR UNE SERIE DE 32 FEMMES, NOUS POUVONS ETUDIER LA FREQUENCE AVEC LAQUELLE NOUS AVONS TROUVE, SUR NOS LAMES, DES HEMATIES FOETALES SELON LA COMPATIBILITE DU GROUPE SANGUIN DE L'ENFANT AVEC CELUI DE SA MERE DANS LE SYSTEME ABO.

Nous avons supposé, dans l'interprétation de certaines lames au chapitre précédent, que lorsqu'il y avait incompatibilité, les hématies foetales étaient détruites plus rapidement. C'est l'avis de BROW, FRASER, FINN, KEENAN et PEARSE.

ZIPURSKY, lui, trouve aussi souvent des hématies foetales chez la mère, qu'il y ait compatibilité ou non.

Si on admet qu'au cours de la grossesse, les hématies incompatibles sont rapidement détruites, on a moins de chances d'en découvrir au moment donné du prélèvement.

TABLEAU RECAPITULATIF DES 32 CAS

Avec compatibilité		Avec incompatibilité	
Kleihauer +	Kleihauer -	Kleihauer +	Kleihauer -
12	15	2	3

Analyse de ces résultats

Dans les cas avec incompatibilité, au nombre total de 5, deux fois nous avons trouvé des hématies foetales au cours de la grossesse :

- Une fois à 7 mois (Madame DEL... Maryvonne),

à 8 mois une semaine, ces hématies avaient disparu. A aucun autre moment de sa grossesse ou dans les suites de couches, nous n'avons trouvé d'hématies foetales sur les lames.

- Une à 3 mois (Madame ROU...) ; à 6 mois ½, ces hématies avaient disparu ; nous en avons retrouvé au moment de l'accouchement.

Dans les cas avec compatibilité, beaucoup plus nombreux, nous avons : 15 fois des tests de Kleihauer négatifs au cours de la grossesse et lors de l'accouchement ; 12 fois des tests positifs.

Ces 12 positifs se répartissent en 7 positifs lors de l'accouchement ou des suites de couches, et 5 positifs lors de la grossesse.

Ces 5 derniers cas sont intéressants :

- Madame HER... a eu des tests négatifs au 4me mois, positifs au 6me mois, au 8me mois et après l'accouchement.

- Madame MAR... a eu un test négatif à 3 mois ½, positif à 6 mois ; malheureusement, nous n'en avons pas eu ensuite.

- Madame PAN... : test négatif à 2 mois 20 jours, positif à 6 mois et à 8 mois ½.

- Madame PEN... : test positif à 3 mois 20 jours, positif à 5 mois, négatif à 7 mois, positif à 8 mois. positif dans les suites de couches.

- Madame POC... : test positif à 5 mois ½, avant l'accouchement et après celui-ci.

On voit donc que, lorsqu'il y a compatibilité, on retrouve, aux différents prélèvements, des hématies sur les lames tout au long de la grossesse.

Ces hématies disparaissent lentement en un temps qui peut aller jusqu'à 4 mois après l'hémorragie. Dans le cas de Madame PEN..., il semble bien qu'à 5 mois, les hématies vues étaient celles qui existaient à 3 mois 20 jours, qu'elles avaient disparu à 7 mois et qu'une nouvelle hémorragie les a fait réapparaître à 8 mois, et que ce sont les mêmes que l'on a retrouvées en suites de couches.

IV/- RECHERCHE DES AGGLUTINATIONS ANTI D A LA FIN DE LA GROSSESSE ET QUELQUES MOIS APRES L'ACCOUCHEMENT.

Nous avons 14 observations de femmes que nous avons suivies au cours de leur grossesse et de leur accouchement, et chez lesquelles nous avons pu faire les recherches d'agglutinines à la fin de leur grossesse et entre 7 semaines et 4 mois après l'accouchement.

= BER... Nicole.

Mère O Rh - Père O Rh + Enfant O Rh + Coombs -
Kleihauer : Après délivrance O
Accouchement normal à terme
Agglutinines : avant accouchement)
à l'accouchement) Néant
4 mois après)

= BOU... Eliane.

Mère O Rh - Père O Rh + Enfant O Rh + Coombs -
Kleihauer : 6 mois ½ ..... O
8 mois 1/4 ..... O
Avant accouchement +
Après accouchement +
Accouchement : césarienne
Agglutinines : avant accouchement)
à l'accouchement) Néant
4 mois après)

= DEL... Maryvonne.

Mère O Rh - Père A Rh + Enfant A Rh +

Kleihauer : 4 mois ½ ..... O
7 mois ..... +
8 mois 1/4 ..... O
Pendant l'accouchement +
Après la délivrance O

Accouchement normal à terme
Agglutinines : Avant accouchement) Néant
Après (4 mois))

= DEL... Suzanne.

Mère O Rh - Père A Rh + Enfant O Rh + Coombs -

Kleihauer : 6 mois $\frac{1}{2}$ ... O
8 mois $\frac{1}{2}$
S de C ..... +

Accouchement : césarienne.

Agglutinines : Avant accouchement) Néant
3 mois après)

= DOU... Irène.

Mère O Rh - Père O Rh + Enfant O Rh + Coombs -

Kleihauer : 4 mois) O
6 mois)

Accouchement normal à terme.

Agglutinines : Avant accouchement)
A l'accouchement) Néant
7 semaines après)

= DUR... Henriette.

Mère A Rh - Père A Rh + Enfant A Rh + Coombs -

Kleihauer : 2 mois 20 jours : O
6 mois)
8 mois) O
S de C.)

Accouchement : césarienne.

Agglutinines : Avant accouchement)
A l'accouchement) Néant
3 mois 10 jours après)

= GRA... Marguerite.

Mère A Rh - Père A Rh + Enfant A Rh + Coombs -

Kleihauer : 4 mois)
6 mois 3/4) 0
8 mois)

Accouchement normal à terme.

Agglutinines : Avant accouchement) Néant
4 mois après)

= HER... Suzanne (transfusée en 1962 pour lobectomie).

Mère O Rh - Père O Rh + Enfant O Rh + Coombs -

Kleihauer : 4 mois ½ 0
6 mois ½ ..... +
8 mois ½ ..... +
Avant l'accouchement +
Après l'accouchement ++

Accouchement : forceps, révision utérine.

Agglutinines : Avant accouchement) Néant
3 mois après)

= MOR... Françoise.

Mère B Rh - Père O Rh + Enfant O Rh + Coombs -

Kleihauer : 4 mois 1/3)
6 mois) 0
8 mois)

Accouchement normal à terme.

Agglutinines : Avant accouchement) Néant
3 mois après)

= PAD... Janine.

Mère A Rh - Père (?) Enfant A Rh + Coombs -

Kleihauer : 3 mois)
6 mois) 0
8 mois 1/4)
8 mois 2/3)
Avant l'accouchement ++
Après l'accouchement +
S. de C. ..... +

Accouchement : césarienne.

Agglutinines : Avant accouchement)
Après ") Néant
3 mois après)

= PEN... Danielle (a déjà fait une F.C. de 2 mois).

Mère A Rh - Père A Rh + Enfant (?)

Kleihauer : 3 mois 20 jours +
5 mois ..... +
7 mois 0
8 mois ..... +
S. de C. ..... +

Accouchement normal à terme.

Agglutinines : Avant accouchement)
2 mois après) Néant

= RIC... Michèle.

Mère A Rh Père A Rh + Enfant A Rh + Coombs -

Kleihauer : 4 mois 2/3)
7 mois) 0
8 mois)

Accouchement normal à terme.

Agglutinines : Avant accouchement)
A l'accouchement) Néant
7 semaines après)

= ROB... Germaine.

Mère B Rh - Père ARh - Enfant B Rh -

Kleihauer : 5 mois)
6 mois) 0
8 mois)
A la délivrance ++

Accouchement : césarienne.

Agglutinines : néant.

= ROU... Angèle.

Mère O Rh - Père A Rh + Enfant A Rh + Coombs -

Kleihauer : 3 mois ..... +
6 mois ½ ..... -
Avant accouchement +
Après accouchement +

Accouchement normal à terme.

Agglutinines : Avant accouchement)
2 mois après) Néant.

Au cours de la grossesse, 4 femmes ont présenté un test de Kleïhauer positif :

- une à 7 mois,
- une à 3 mois, puis à 8 mois,
- une à 3 mois,
- une à 6 mois et 8 mois.

9 femmes ont eu un test de Kleihauer négatif au cours de leur grossesse.

Au cours de l'accouchement, 7 femmes ont présenté un test de Kleihauer positif ; 3 de ces femmes avaient eu déjà, au cours de leur grossesse, des tests positifs.

5 femmes ont eu des tests négatifs au cours de l'accouchement ou dans les suites de couches ; une de ces femmes avaient eu un test positif au 7me mois ;

une n'a pas eu de prélèvements en cours de grossesse.

Nous résumons ces résultats dans un tableau, en ajoutant le groupe Rh(+) ou (-) des enfants et la compatibilité mère - enfant dans le système ABO.

(Tableau page 53)

De ce tableau, il ressort que, sur 14 femmes, nous en avons trouvé 8 qui avaient des tests de Kleihauer positifs, soit au cours de leur grossesse, soit à l'accouchement.

Sur ces 8 femmes, 3 ont présenté des hématies foetales à des examens successifs.

6 des enfants de ces femmes sont Rh +, 1 est Rh - ; nous ne connaissons pas le facteur Rh du huitième.

Dans deux cas, il y a incompatibilité ABO entre l'enfant et la mère. Dans le premier de ces cas, on n'a trouvé d'hématies foetales qu'une fois au 7me mois ; dans le second cas, on en a trouvé en début de grossesse ; elles avaient disparu à 6 mois, puis de nouveau sont réapparues à l'accouchement.

Donc, on peut dire que, dans 5 cas sur ces 14, il y a eu contact prolongé entre du sang foetal et du sang maternel dans la circulation maternelle.

Y a-t-il eu production d'anticorps ?

Nos recherches d'agglutinines anti D à l'accouchement et dans les mois qui ont suivi sont restées négatives.

On sait que l'immunisation Rh, conséquence de la grossesse, ne survient que dans 5 % des cas de couples mère Rh - père Rh +.

D'après nos résultats, nous pouvons penser que le défaut d'immunisation d'une père Rh -, porteuse

	GROSSESSE		ACCOUCHEMENT ET SUITES DE COUCHES	
	Kleihauer +	Kleihauer -	Kleihauer +	Kleihauer -
	4	9	7	5
			Dont 3 étaient déjà positifs en cours de grossesse ; donc il reste 4 positifs liés à l'accouchement.	Dont 1 était positif au 7me mois. Dont 1 n'a pas eu de prélèvement.
Enfant Rh +	3	8	5	5
Enfant Rh -		1 ← Le même → 1 enfant		
Groupe Rh de l'enfant inconnu	1 (Père et Mère A)	← Le même enfant → 1		
Compatibilité Mère-Enfant ABO	2	9	7	4
Incompatibilité Mère-Enfant ABO	2			1

d'un enfant Rh +, ne provient pas du fait qu'il n'y a pas eu d'hémorragie foeto-maternelle. C'est-à-dire que le passage du sang foetal dans la circulation maternelle est sans doute nécessaire pour produire une immunisation, mais il n'est pas suffisant.

Il est également possible qu'une certaine quantité minimum de sang, pendant un temps assez long, soit nécessaire (FINN et Coll. ; BROWN et COWLES). La destruction rapide, par incompatibilité ABO, des hématies foetales circulant chez la mère gêne l'établissement de l'immunisation.

Mais on sait que l'immunisation Rh par transfusion ou hétérohémothérapie ne survient que dans 50 % des cas.

Il semble donc que certains sujets plutôt que d'autres fabriquent plus volontiers des anticorps pour une même stimulation antigénique.

On a tenté d'expliquer ce phénomène par les théories de la tolérance immunitaire et de la compétition des antigènes.

La tolérance immunitaire repose sur une base expérimentale ; c'est l'absence de réponse immunitaire à un antigène, chez un adulte ayant été en contact au cours de sa vie embryonnaire avec ce même antigène.

Nous avons déjà évoqué la compétition des antigènes dans l'étude de la compaticilité du point de vue ABO entre les globules rouges foetaux et le sang maternel. Les globules rouges foetaux Rh + sollicitent mieux la sensibilisation de la mère s'il y a compatibilité dans le système ABO ; mais, de plus (LEVINE), la tolérance acquise in utero par une fille O issue d'une mère A ou B, peut avoir une influence inhibitrice sur le développement ultérieur d'une immunisation anti-Rhésus.

SEIGNEURIN, DUBORGEL et MAGNIN, sur une série de 154 femmes dont ils connaissaient le groupe ABO -

Rh de la mère, ont trouvé des résultats sensiblement différents de ces théories.

Ils concluent :

- Chez les femmes Rh -, les iso-immunisations maternelles sont plus fréquentes chez celles dont les propres mères sont Rh +.

- Les femmes Rh - du groupe A sont beaucoup plus fréquemment atteintes d'iso-immunisation maternelle que celles des groupes O et AB.

- Les femmes Rh - du groupe A sont plus fréquemment atteintes d'iso-immunisation maternelle, si leur propre mère est du groupe O que si elle est du groupe A.

Ce sont des résultats statistiques, que les auteurs donnent tels quels sans les expliquer ; ils montrent bien cependant la complexité du problème et les faibles chances que nous en avions, sur notre série encore très réduite, de découvrir une iso-immunisation.

Nos moyens de détection d'une éventuelle iso-immunisation ne sont-ils pas insuffisants ?

Dans bon nombre de cas, des femmes non immunisées à la fin de leur première grossesse, développent des anticorps lors de la deuxième grossesse.

Il serait intéressant de pouvoir déterminer les deuxièmes pares qui sont susceptibles de s'immuniser, afin d'essayer de réaliser une prévention.

Nous avons l'intention de continuer notre travail dans ce sens.

La base de cette sélection nous paraît être :
- le groupe Rh + du premier enfant ;
- la compatibilité des sangs de la mère et de l'enfant dans le système ABO ;
- le passage transplacentaire des hématies et l'importance de ce passage.

C O N C L U S I O N S

L'étude d'une courte série de 62 primipares (Rh -) permet d'arriver à quelques conclusions pratiques :

1/- La fréquence globale des transfusions foeto-maternelles de 31 % que nous avons trouvée confirme les résultats donnés par ZIPURSKY (27 %) et NEIMANN et PIERSON (30 %).

2/- La découverte d'hématies foetales, par la technique de Kleihauer, dans le sang maternel, au cours de la grossesse, est d'autant plus fréquente que la grossesse est plus avancée. Ce fait peut s'expliquer par la longue durée de vie des hématies foetales dans la circulation maternelle.

3/- Cependant, 4 fois sur 18 prélèvements, nous avons trouvé des hématies foetales chez la mère dans le premier trimestre de la grossesse ; ceci expliquerait peut-être le rôle des avortements précoces dans l'iso-immunisation.

4/- L'accouchement, surtout s'il s'accompagne de manoeuvres instrumentales comme le forceps, ou manuelles comme la délivrance artificielle ou la révision utérine, ou surtout chirurgicales comme la césarienne, semble accroître les chances de voir survenir une transfusion foeto-maternelle et d'en augmenter l'importance.

5/- L'incompatibilité ABO entre la mère et l'enfant diminue la fréquence des tests de Kleihauer posi-

tifs au cours de la grossesse.

Il semble que c'est la destruction rapide des hématies incompatibles qui diminue les chances de les découvrir dans le sang maternel.

Par contre, lorsque les hématies foetales sont compatibles, dans le système ABO, avec celles de la mère, on les retrouve sur les lames au cours des prélèvements sanguins successifs.

6/- Nous n'avons jamais découvert d'agglutinines anti-D, à la fin de la grossesse ou dans les mois qui ont suivi l'accouchement, qu'il y ait eu ou non transfusions foeto-maternelles au cours de la grossesse ou au cours de l'accouchement. Nos prélèvements lors de l'accouchement et dans les mois qui ont suivi sont toujours restés négatifs.

Ce résultat ne fait que confirmer les notions classiques d'iso-immunisation de seulement 5 % des femmes Rh -, chez les couples dont le mari est Rh +.

Cependant, il permet de supposer que le défaut de production d'agglutinines ne provient pas de l'absence de passage transplacentaire des hématies, puisque nous avons eu des transfusions foeto-maternelles sans immunisation consécutive, ou tout au moins sans que nos moyens de détection mettent en évidence des anticorps.

Lors de la deuxième grossesse, probablement, certaines de ces femmes, qui ne présentent pas actuellement d'agglutinines, s'immuniseront.

Il serait intéressant de déterminer quelles sont celles qui ont le plus de chances de présenter une immunusation.

C'est dans le but d'essayer de sélectionner ces femmes, pour réaliser une prévention de l'immunisation, que nous allons poursuivre le travail que nous présentons actuellement.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

F. LEPAGE

B I B L I O G R A P H I E

APLEY J., COLLEY P.A.M. et FRAZER I.D.- Hémorragie foetale dans le courant circulatoire maternel.- Lancet (24-6-1961), I, N° 7191, 1375-1377.

ASHBY W.- The determination of the lenght of life of transfused blood corpuscules in man.- J. Exper. Med. 29 (1919), 267.

BASQUIN, née MULLER Nicole - Contribution à l'étude des transfusions foeto-maternelles.- Thèse Paris, 1964.

BENSON P.F., GOLDSMITH K.L.G. et RANKIN G.L.S.- Hémorragie foetale massive dans la circulation maternelle, une complication du choriocarcinome.- Brit. Med. J. (24-3-1962), N° 5281, 841-842.

BLAIR B.E.- Cligurie causée par le passage du sang foetal dans la circulation maternelle.- J. Obstetric. Gyn. Brit. Commonn (Av. 1961), 68, N° 2, 283-287.

BORUM A., LLOYD H.O., TALBOT R.T.- Possible foetal hemorrhage into maternal circulation.- J.A.M.A. (July 6, 1957), 164, N° 10, 1087.

BROWN et COWLES - Cellules foetales dans le sang maternel.- Southern Med. J. (7-1963), 56, 782 - In Internat. Surg. Diag., Nov. 1963, 72, N° II, 472.

BROWN S.E.- Erythrocytes foetaux dans la circulation maternelle.- Brit. Med. J. (14 Avr. 1963), N° 5336, 1000-1001.

CHOWN B.- Anémie par saignement du foetus dans la circulation maternelle.- Lancet, I (1954-12-6), 1213-1215.

CHOWN B.- The foetus can bleed.- Am. J. Obst. Gyn. 70 (Déc. 1955), N° 6, 1298-1308.

CHOWN B.- Three unusual cases of anemia of the newborn.- Amer. Journ. Dis. Child. (1954), 88, 508-511.

CLARKE C.A., FINN R., LEHANE D., Mc CONNEL R.B., SHEPPARD P.M. et WOODROW J.C.- Dose of anti D gamma-globulin in prevention of Rh haemolytic disease of the newborn.- British Medical Journal (22-1-1966), I, 213-214.

COLEBATCH J.H., PITT D., MADDISON T.G.- Foeto-maternal transfusion ; another cause of post hemorrhagy anemia in the newborn.- Med. J. Australia (1956), 2, 209-212.

COLOMBO M.L., PAVESIO D.- Anémie néo-natale par hémorragie foeto-maternelle.- Minerva Ped. (14 Avr. 1963), 15, N° 15, 503-508.

COOPERMAN N.R.- Anémie néo-natale due à une perte de sang transplacentaire.- Am. J. Obst. Gyn. (7-1959), 78, N° I, 64-65.

CREGER W.P. et STEELE M.R.- Le passage foeto-maternel d'érythrocytes.- New-England J. Med. (24-I-1957), 256, N° 4, 158-161.

DAVID G., CHABRUN J., SALMON C., CHIRIR M. et DEGRAY P.- Hémorragie foetale dans la circulation maternelle.- Arch. Franç. Péd. (1959), 15, N° 5, 690-695.

DAVID G. et LEROUX J.P.- Les échanges sanguins transplacentaires.- Nouvelle Revue Franç. d'Hématologie, Vol. 4, N° 1 (1-2-1964), 101-109.

DEBRAY P.- Anémies du nouveau-né par hémorragie dans la circulation maternelle.- E.M.E., Pédiatrie II, 4061 A-10 (1-1960).

DESBUQUOIS G., BOULARD P. et GRENIER B.- Hémorragies foetales dans la circulation maternelle.- Arch. Franç. Péd. (12-1962), 19, N° 10, 1341-1346.

DEVIN-GENET (Madame) - Transfusion foeto-maternelle.- Thèse médecine Nancy, 1962.

DONALDSON I.A. et RAU S.M.- Un cas d'hémorragie transplacentaire.- J. Obst. Gyn. Brit. Commonw. (6-1963), 70, N° 3, 512-513.

DOOLITTLE J.E.- Hémorragie foetale dans la circulation maternelle.- Am. J. Obst. Gyn. (15-8-1962), 84, N° 4, 486-487.

DORDAIN-LAROCHE R.M.- A propos d'un cas d'hémorragie foeto-maternelle avec ictère.- Thèse Paris, 1961, N° 666, 82 pages.

DUBECQ J.P., SOUMIREU-MOURAT R.- Contribution à l'étude du passage transplacentaire des hématies foetales.- Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. (9 et 10-1964), 16, N° 4, 418-419.

DUNSFORD I.- Proof of fetal antigens entering the maternal circulation.- Vox Sanguinis (Basel), 2, (1957), 125-127.

DUNSFORD I.- Vox Sanguinis, 3 (1953), 51-56.

DUNSFORD I.- Preuve d'antigènes du foetus dans la circulation maternelle.- VIme Congrès de la Société Internationale de Transfusion Sanguine, Boston, 1956.

ELIACHAR E., SESTIE P.M., TASSY R. et SCHEIDER M.- Hémorragie foetale dans la circulation maternelle.- Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. (4 et 5-1964), 16, N° 2, 109-113.

FINN R., CLARKE C.A., DONOHOE W.T.A., Mc DONNEL R.B., SHEPPARD P.M., LEHANED et KULKE W.- Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease.- Brit. Med. J., I (27-5-1961), 1486.

FINN R., HARPER D.T., STALLINGS S.A. et KREVANS J.R.- Transplacental hemorrhage.- Transfusion (U.S.A.), 3 (1963), 114.

FOURNIER A., PAULI A., CHANTRAINE M., DEVIN-GENET C. et SALMON C.- Anémie du nouveau-né par transfusion foeto-maternelle.- Pédiatrie (1962), 49, N° 4, 417-422.

FRASER et RAPER - Observation of compatible and incompatible foetal red cells in maternal circulation.- Brit. Med. J., 2 (1962), 303.

FREDA V., GORMAN J.G., POLLACK W.- Rh Factor : Prevention of iso-immunization and clinical trial on mothers.- Science, Vol. 151, 828-830.

GALABRU C.- Une étiologie nouvelle d'anémie néonatale : l'hémorragie dans la circulation maternelle.- Thèse Paris, 1962, N° 229, 48 p.-

GOODALL H.B. , GRAHAM F.S. , MILLER M.D. et CAMERON C.- Transplacental bleeding from the foetus.- J. Clin. Path. 2, 251 (1958).

GRIMES H.G. et WRIGHT F.S.- Transfusion foeto-maternelle.- Am. J. Obst. Gyn. (12-1961), 82, N° 6, 1371-1374.

GUNSON H.- Anémie néo-natale due à une hémorragie foetale.- Pediatrics (7-1957), 20, N° I, 3-6.

GUNSON H.H.- Anémie néo-natale par hémorragie foetale dans la circulation maternelle.- Amer. Ped. (1957), 2., 3.

GUNSON H.H.- Anémie chez un nouveau-né par hémorragie placentaire in utero.- Amer. J. of is Child. (1957), 93, 84.

GUNSON H.H.- L'anémie non hémolytique du nouveau-né: l'hémorragie de sang foetal dans la circulation maternelle.- J. of Péd. 5, 1959, 54, N° 5,602-608.

HARTEMANN J., PETERS A., DELLESTABLE P., DUPREZ A.- La perméabilité placentaire aux hématies et ses conséquences néo-natales.- Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. (Avr.-Mai 1964), 16, N° 2, 188-192.

HELDERWEIRT G. et SOKAL G.- Identification par des sérums incomplets d'hématies présentés à l'état de traces dans des mélanges globulaires.- Rev. Belge Path. et Méd. Expér. 27 (1960), 146.

HICKL E.J.- Tableau clinique de la transfusion foeto-maternelle.- Münsch. Med. Wschr. (10-1-1964), 106, N° 2, 71-74.

HOSOI T., MATSUDA I., NAITO T. et SHIMIZU S.- Foetal erythrocytes present in the maternal circulation before and after delivery.- Yokohama Med. Bull. 10, N° 5 (1959), 275-280.

HOSOI T., KASHIWABARA S. et NAMURA Y.- The survival time of transfused erythrocytes of the newborn as determined by serological method.- Yokohama Med. Bull. 10 (1959), 71-78.

HOSOI T.- Serological identifications of foetal blood in the maternal circulation.- Yokohama Med. Bull. 9 (1958), 61-70.

HOTTINGER A.- Anémie congénitale par hémorragie placentaire dans la circulation de la mère.- Méd.

et Hyg. (30-10-1958), N° 410, 494-497.

JARROUSSE J., DELAROCHE V., GUIMBRETIERE J. et TEXER M.- Un cas d'hémorragie foetale dans la circulation maternelle.- Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. (4 et 5-1963), 15, N° 2, 278-283.

JAVERT C.T.- Further studies on erythro-bastosis neonatorum of obstetric significance.- Am. J. Obst. Gynec. 43 (1942), 921.

JAVERT C.T.- The origin and significance of macroscopic intervillous coagulation hematomas of the human placenta.- Surg., Gynec. and Obst. 94 (1952), 257.

JEGIER W., BLANKENSHIP W. et LIND J.- La pression veineuse pendant la première heure de la vie et ses relations avec la transfusion placentaire.- Acta Paed. (9-1963), 52, N° 5, 485-496.

JONES A.R. et SILVER S.- The detection of minor erythrocytes populations by mixed agglutination.- Blood, 13 (1958), 763.

KEENAN H. et PEARSE W.H.- Transplacental transmission of foetal erythrocytes.- Am. J. Obst. Gynec. 86 (1963), 1096-1098.

KLEIHAUER E. et BETKE K.- Praktische Anwendung des Nachweises von HBF haltigen Zellen in fixierten blutausstrichen.- Der Internist Jahrgang I, Heft 6 (Sept. 1960), 292.

KLEIHAUER E., BRAUN H., BETKE K.- Demonstration von fetalen hämoglobien in den erythrocyten limer blutausstrichs.- Klin. Wschr. 35 (1957), 637.

KLEIHAUER E. et BRANDT G.- Durée de vie des érythrocytes foetaux dans la circulation maternelle après transfusion foeto-maternelle.- Klin. Wschr. (1-5-1964), 42, N° 9, 458-459.

KLINE B.S.- Microscopic observations of the placental barrier in transplacental erythrotoxic anemia (erythroblastosis foetalis) and in normal pregnancy.- Am. J. Obst. Gynec. 56 (1948),226-237.

KRIVIT W., GOOLIN R., ZIEGLER et LIENKE R.- La transfusion foeto-maternelle cause d'anémie néonatale.- Arch. Dis. Child. (12-1959), 34,N°178, 471-473.

LAMPE L. et MIHALY G.- Un cas rare de transfusion foeto-maternelle.- Zbl. Gyn. (17-10-1964), 86, N° 42, 1480-1484.

LASKI E.- Survenue d'anémie chez le nouveau-né et hémoglobine foetale dans la circulation maternelle.- Amer. J. Dis. Child. (1957), 93, 10.

LASKI B., JOHNSON W.H.- Twenty-two cases of non hemolytic neonatal anemia.- A.M.A. American J. Dis. Child. (1954), 88, 811.

LEVINE P., KATZIN E.M. et BURNHAM L.- Iso-immunisation in pregnancy ; its possible bearing on the etiology of erythroblastosis foetalis.- J.A.M.A., 116 (1941), 825.

LEWI S., CLARKE T.K., GUERITAT P., WALTER P. et MAYER M.- Les érythrocytes foetaux dans la circulation maternelle.- Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 13, N° 5 (1961, Oct.-Déc.), 535.

LUST M., ANTOINE J. et MASURE R.- Un cas d'anémie néonatale intense par hémorragie dans la circulation maternelle.- Arch. Franç. Péd. (1958), 15, 1200.

MANNHERZ K.H.- L'hémorragie foeto-maternelle en tant que cause d'anémie chez le nouveau-né.- Zbb. Gyn. (13 Août 1960), N° 33, 1252-1257.

MARTIN J., VINCENT L. et LECLERCQ L.- Anémie néo-natale par transfusion foeto-maternelle.- Pédiatrie

(1962), 49, N° 4, 436-439.

MENGERT W.F., RIGHTS C.S., BATES C.R., REID A.F., WOLF C.R. et NABORS G.G.- Placental transmission of erythrocytis.- Am. J. Obst. Gyn.(1955), 69, 678.

MINKOWSKI - Les anémies par spoliation sanguine chez le nouveau-né.- Concours Méd. (12-10-1963),85, N° 41, 5381-5384.

NAESLUND J. et NYLING - Investigations on permeability of placenta with the aid of red blood corpuscules tagged with radio-active phosphoric.- Acta Med. Scand., Suppl. 170 (1946).

NAHOUM J.C.- Anémie foetale et néo-natale par hémorragie de la circulation foeto-placentaire.- Rev. Gyn. Obst. (8-1954), 48, N° 2, 483-489.

NEIMANN N., PIERSON M., PETERS A., DELLESTABLE S. et DUPREZ A.- Le passage des hématies du foetus dans la circulation maternelle.- Cahiers Coll. Méd. Hôp. Paris 12 (1963), 719.

BASQUIN née MULLER Nicole - Contribution à l'étude des transfusions foeto-maternelles.- Thèse Paris, 1964.

OEHLERT G.- Le passage placentaire des éléments du sang foetal.- Zschr. Geburtsh (Suppl.) (1963), 160, 59-70.

PAROS N.L.- Un cas d'anémie foetale dû à une hémorragie transplacentaire rencontré en pratique générale.- Brit. Med. J. (24 Mars 1962), N° 5281, 839-840.

RAFFI A., BAUMANN P. et CANAL J.P.- Anémie néo-natale par transfusion foeto-maternelle.- Pédiatrie (1963), 50, N° 8, 973-975.

ROSSIER A.- Les anémies du nouveau-né par hémorragie dans la circulation maternelle.- 8me Journée d'Etudes et d'Informations sur le nouveau-né, le prématuré et le nourrisson, 14-15-16 (1957), Paris, Ecole de Puériculture, centre du Prématuré.

ROUSSEAU M.Cl.- Contribution à l'étude de l'anémie du nouveau-né par hémorragie foetale dans la circulation maternelle.- Thèse Paris (1962), N°1174, 45 pages.

RUCKNAGEL D.L. et CHERNOFF A.I.- Immunologic studies of hemoglobin fetal hemoglobin changes in circulation of pregnant women.- Blood, 10 (1955), 1093.

SANSONE - L'anémie néo-natale par saignement occulte dans la circulation maternelle ; les moyens diagnostiques ; étude de deux cas.- Minerva Ped. (13-10-1960), 12, N° 41, 1215-1220.

SCHNEIDER J.- Determination quantitative des érythrocytes foetaux dans la circulation de la mère et leur destruction accélérée par les anti-sérums.- Geburtshilfe und Frauenheilkunde (6-1963), 23, N° 6, 562-568.

SCHNEIDER J. et SCHOOF G.- Microtransfusion foeto-maternelle au cours de l'accouchement.- Znb. Gyn. (26-12-1964), 86, N° 52, 1828-1835.

SCHNEIDER J. et LUDWIG G.A.- Nouvelle méthode numérique quantitative d'évaluation des petites quantités d'érythrocytes foetaux transportés dans la circulation maternelle.- Klin. Wschr. (1-6-1963), 41, N° II, 563-565.

SEIGNEURIN, DUBORGEL, MAGNIN - Place de la tolérance immunitaire et de la compétition des antigènes dans l'iso-immunisation maternelle au facteur Rhésus.- La Presse Médicale (6 Juin 1964), 72, N° 28, 1649.

SERINGE P., DAVID G., SAUVENET A. et AMIEL J.L.- Anémie néo-natale par hémorragie foetale dans la circulation maternelle.- Arch. Franç. Péd. (1959), 16, Nº I, 127-130.

SHILLER (J.G.) - Shock in the newborn caused by transplacental hemorrhage from foetus to mother".- Pediatrics, 20 (1957), 7.

TAYLOR W.C. et KULLMAN G.- La détection des érythrocytes foetaux dans le sang de la mère.- J. Obst. Gyn. Brit. Commonw. (4-1961), 68, Nº 2, 261-263.

TEPPER V. et VERSO M.L.- Le dépistage des cellules foetales dans la circulation maternelle.- Med. J. Australia (10-10-1964), 51, II, Nº 15, 585-589.

VANURA H.- Anémie du nouveau-né par hémorragie dans la circulation maternelle.- Wien Klin. Wischer. (16-12-1960), 72, Nº 50, 900-901.

WALTER P., LEWI S., LOENE, LYONS et CLARKE T.K.-Transfusion foeto-maternelle avec hypertrophie du placenta.- Gynéc., Obst. (1-3-1965), 64, Nº I, 103-110.

WEINER W., CHILD R.M., GARVIE J.M. et PEEK W.H.- Les cellules foetales dans la circulation maternelle durant la grossesse.- Brit. Med. J. (27-9-1958), Nº 5099, 770-771.

WEISERT O. et MARSTRANDER J.- Anémie aiguë chez un nouveau-né due à une transfusion foeto-maternelle prolongée.- Acta Paed. (7-1960), 49, Nº 4, 1ère partie, 426-430.

WENTWORTH P.- Lésion placentaire expliquant l'hémorragie foetale dans le sang maternel.- Journal of Obst. and Gyn. Brit. Commonwealth (6-1964), 71, Nº 3, 379-387.

WICKSTER O.Z.- Posthomorrhage shock in the newborn.-

Am. J. Obst. Gyn. 63 (1952), 524.

WIENER A.S.- Diagnostic and treatment of anemia of the newborn caused by occult placental hemorrhage.- Am. J. Obs. Gyn. 56 (1948), 717.

WIMMHOFER H., SCHNEIDER J. et LEIDENBERGER F.- Recherche sur la pénétration des hématies foetales dans le courant circulatoire maternel au cours des accouchements spontanés et des interventions obstétricales.- Geburtsh. Frauenheilk. 22, Nº 7 (8-1962), 589-597.

WOLFF J.- Anémie du nouveau-né consécutive au passage du sang foetal dans la circulation maternelle.- Arch. F. Kinderh. (1960), 163, Nº I, 26-35.

ZILLIACUS H.- Erythrocytes foetaux agglutinés par incompatibilité dans la circulation maternelle.- Am. J. Obst. Gyn. (15-8-1963), 86, Nº 8, 1093-1095.

ZILLIACUS H.- Détection du sang foetal dans l'hémorragie de la grossesse avancée.- Gynaecologia, 157, Nº 2 (1964), 103-109.

ZILLIACUS H.- Transfusions foeto-maternelles.- Geburtsh-Frauenh (10-1962), 22, Nº 10, 997-1002.

ZIPURSKY A., POLLOCK J., NEELANDS P., CHOWN B. et ISRAELS L.- The transplacental passage of foetal red blood-cells and the pathogenesis of Rh immunisation during pregnancy.- Lancet, 2, (1963), 489.

ZIPURSKY A., HULL A., WHITE F.D. et ISRAELS L.G. - Les érythrocytes foetaux dans la circulation maternelle.- Lancet (28-2-1959), I, Nº 7070, 451-452.

ZIPURSKY A., POLLOCK J., CHOWN B. et ISRAELS L.G.- Hémorragie foetale transplacentaire après blessure du placenta pendant la délivrance ou perforation amniotique.- The Lancet (7-9-1963), 2, N° 7306, 493-494.